

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. September 2003 (25.09.2003)

PCT

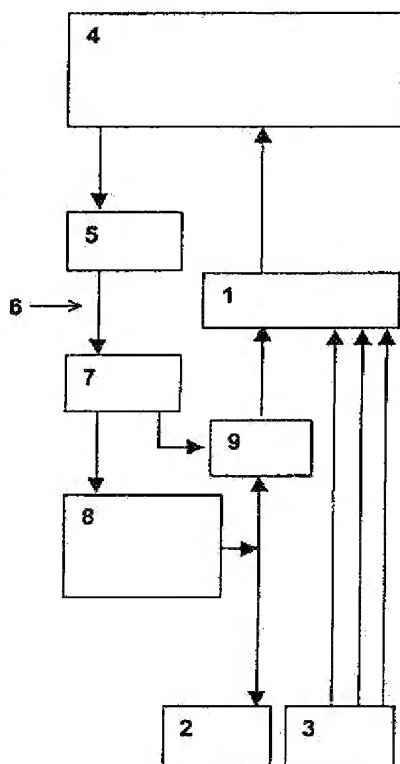
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/077986 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61N 1/08, (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH
1/05, A61B 5/04 [DE/DE]; Wilhelm-Johnen-Strasse, 52425 Jülich (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE03/00498
- (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Februar 2003 (19.02.2003) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TASS, Peter [DE/DE]; Volmerswerther Strasse 393, 40221 Düsseldorf (DE). SCHIEK, Michael [DE/DE]; Viktoriaallee 17, 52066 Aachen (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 11 765.9 14. März 2002 (14.03.2002) DE (74) Gemeinsamer Vertreter: FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GMBH; Fachbereich Patente, 52425 Jülich (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DEVICE FOR LOCATING THE TARGET SPOT OF ELECTRODES USED FOR BRAIN STIMULATION, PARTICULARLY DEEP BRAIN STIMULATION

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR LOKALISATION DES ZIELPUNKTES VON ELEKTRODEN ZUR HIRNSTIMULATION, INSBESONDERE ZUR TIEFENHIRNSTIMULATION



(57) Abstract: The invention relates to a device for locating the target spot of electrodes used for brain stimulation, particularly deep brain stimulation. The inventive device comprises an isolation amplifier (1) which is provided with at least one electrode (2) and at least one sensor (3). In a preferred embodiment, said device is provided with a control unit (4) which puts the signals of the electrodes (2) and the sensor (3) in relation and controls the input of stimuli via the electrode. In a particularly preferred embodiment, the stimuli are launched in a galvanically decoupled manner by optical means. The inventive device makes it possible to find the target spot for brain-stimulating electrodes in a particularly precise and fast manner according to objectifiable parameters.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Lokalisation des Zielpunktes von Elektroden zur Hirnstimulation, insbesondere zur Tiefenhirnstimulation. Die Vorrichtung umfasst erfindungsgemäß einen Trennverstärker (1) mit mindestens einer Elektrode (2) und mindestens einem Sensor (3) und ist in einer vorzugsweisen Ausgestaltung mit einer Steuerungseinheit (4) ausgestattet, welche die Signale der Elektroden (2) und des Sensors (3) in Bezug setzt und die Eingabe von Stimuli über die Elektrode (2) steuert. Besonders bevorzugt erfolgt die Einsteuerung der Stimuli galvanisch entkoppelt auf optischem Wege. Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es möglich den Zielort für Hirnstimulationselektroden besonders genau und schnell aufzufinden. Das Auffinden erfolgt dabei nach objektivierbaren Parametern.

WO 03/077986 A1



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

B e s c h r e i b u n g

Vorrichtung zur Lokalisation des Zielpunktes von Elektroden zur Hirnstimulation, insbesondere zur Tiefenhirnstimulation

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Lokalisation des Zielpunktes von Elektroden zur Hirnstimulation, insbesondere zur Tiefenhirnstimulation.

Symptome von neurologischen Erkrankungen, wie z. B. Akinese, Rigor und Tremor werden durch Fehlfunktionen räumlich umschriebener Gebiete des Gehirns hervorgerufen. Diese Symptome können durch Hirnstimulation gelindert oder beseitigt werden, beispielsweise durch Tiefenhirnstimulation. Entscheidend für den Stimulationserfolg ist neben den Stimulationsparametern der Ort der Stimulation.

Die Hirnareale werden nach dem Stand der Technik beispielsweise durch NMR-Aufnahmen oder Computertomographieaufnahmen im groben lokalisiert. Die Genauigkeit dieses Verfahrens ist durch die natürliche Variabilität des anatomischen Aufbaus des Gehirns und durch die begrenzte Auflösung der Verfahren auf Grund der physikalischen Rahmenbedingungen beschränkt. Insbesondere können die für die Fehlfunktion verantwortlichen Neuronenpopulationen klein sein, im Vergleich zu den in den NMR- oder CT-Aufnahmen lokalisierten Regionen. Es ist daher weiterhin notwendig, aufbauend auf den mit diesen Methoden gewonnenen Informationen, eine genauere Bestimmung der Zielpunkte vorzunehmen.

Nach einer bekannten Methode, wie sie beispielsweise in dem Artikel von Benabid A.L., Pollak P., Gervason C., Hoffmann D., Gao D.M., Hommel M., Perret J.E. De

Rougemont J. (1991): „Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus“ The Lancet 337, 403-406 veröffentlicht ist, wird für jeden Stimulationsort die Ausprägung der Symptome z. B. die Stärke des Tremors, die Beeinträchtigung der Motorik sowie das Vorhandensein von Rigor und Akinese von einem Neurologen getestet. Hierzu wird in das Gehirn eine Elektrode eingebracht, welche eine fest vorgegebene Zielrichtung besitzt und die in kleinsten Abständen von ca. 1 mm vorwärts und rückwärts bewegt wird. In den jeweiligen Positionen wird mittels der Elektrode eine Stimulation durchgeführt und vom Neurologen die Auswirkung der Stimulation auf die Symptome bei der Reizung an diesem speziellen Punkt neurologisch getestet. Dabei wird der Patient jeweils gebeten, in Abhängigkeit der Stärke der Stimulation zu beschreiben, ob er eine Besserung empfindet. Die durch die Befragung des Patienten erhaltenen Ergebnisse unterliegen jedoch sehr stark subjektiven Einschätzungen und liefern keine objektiven Parameter.

Bei einer anderen Methode, die aus der Veröffentlichung von Levy R., Hutchison W.D., Lozano A.M., Dostrovsky J.O. unter dem Titel „High frequency Synchronization of Neuronal Activity in the Subthalamic Nucleus of Parkinsonian Patients with Limb Tremor“ aus dem Journal of Neuroscience 20 (2000) 7766-7775 bekannt ist, werden die für die jeweiligen Kerngebiete des Gehirns charakteristischen Entladungsmuster in der Zielregion, durch einen Elektrophysiologen bzw. einen elektrophysiologisch geschulten Neurologen, mittels Mikroelektrodenableitung detektiert. Hierbei wird nach charakteristischen Frequenzen und/oder Mustern der Entladung gesucht, die mit bestimmten Kerngebieten des Gehirns korrelieren. Mit dieser Methode ist jedoch nur eine grobe Charakterisierung des Befundes möglich, bei der nicht abschließend

geklärt werden kann, ob ein Zusammenhang mit der Dysfunktion besteht. Die Methode liefert keine Information zur funktionellen Bedeutung der detektierten Neuronenentladungen. Die Operationen werden um bis zu drei Stunden verlängert.

Die nach dem Stand der Technik bekannten Verfahren sind sehr zeit- und personalintensiv und es fallen keine objektivierbaren Daten an. Es wird lediglich der amplitudenbedingte Stimuluserfolg analysiert. Zusätzlich werden durch das Einbringen der Elektroden kleinste Hirnbereiche verletzt, was dazu führt, dass die Reaktionen auf die Reizungen und die spontane Aktivität in diesen Hirnarealen für einen gewissen Zeitraum geändert werden, bis die entsprechenden Stellen verheilt sind.

Es ist daher die Aufgabe der Erfindung eine Vorrichtung zu schaffen, mit der die optimalen Zielpunkte im Gehirn schnell und besonders objektiv bestimmt werden können. Das Auffinden dieser Zielpunkte soll erleichtert werden.

Ausgehend vom Oberbegriff des Anspruchs 1 wird die Aufgabe erfindungsgemäß gelöst, mit den im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 1 angegebenen Merkmalen.

Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist es nunmehr möglich, auf schnelle Art und Weise eine objektive Bestimmung des optimalen Zielpunktes im Gehirn vorzunehmen. Die Vorrichtung ermöglicht insbesondere, einen Zusammenhang zwischen dem Zielort im Gehirn und der Dysfunktion herzustellen.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

In der Zeichnung ist ein Schaltschema der erfindungsgemäßen Vorrichtung angegeben.

Es zeigt:

Figur 1.: Eine bevorzugte Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Vorrichtung als Blockschema.

Die in Figur 1 dargestellte erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst einen Trennverstärker (1), an den mindestens eine Elektrode (2) sowie Sensoren (3) zur Erfassung von physiologischen Messsignalen angeschlossen sind. Der Trennverstärker steht weiterhin mit einer Einheit (4) zur Signalverarbeitung und Steuerung in Verbindung, welche an einen optischen Sender für die Stimulation (5) angeschlossen ist. Der optische Sender (5) ist über Lichtwellenleiter (6) mit einem optischen Empfänger (7) verbunden, welcher mit einer Simulator-einheit (8) zur Signalerzeugung in Verbindung steht. Die Simulatoreinheit (8) für die Signalerzeugung steht mit der Elektrode (2) in Verbindung. Am Eingangsbereich der Elektrode (2) in den Trennverstärker (1) befindet sich ein Relais (9) oder ein Transistor.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann grundsätzlich auf drei verschiedene Arbeitsweisen betrieben werden:

- Die Elektrode (2) misst die neurologische Aktivität, z. B. das lokale Feldpotential (LFP), wobei
 - a) ohne oder
 - b) mit Stimulation der Zielregion oder
 - c) alternierend mit und ohne Stimulation der Zielregion gearbeitet wird.
- Die Sensoren (3) messen ein elektrophysiologisches Merkmal, welches mit der über die Elektrode (2) abgeleiteten neuronalen Aktivität in funktionellem Zusam-

menhang steht, wie z. B. die neuronale Aktivität einer anderen Hirnregion, den peripheren Tremor oder Herzfrequenz, Atemfrequenz, Durchblutung, Blutdruck, Blutgase.

Im Falle b) erfolgt die Stimulation über die Makro- oder Mikroelektroden (2), welche auch die neuronale Aktivität ableiten.

Erfindungsgemäß wird mit der Vorrichtung sowohl die Entladung in der Zielregion als auch ein physiologisches Merkmal, welches mit der neuronalen Aktivität in der Zielregion in Verbindung steht, gemessen. Hierzu werden die Signale, welche über die Elektrode (2) im Gehirn aufgenommen werden, an den Trennverstärker (1) geleitet und mit den Signalen der Sensoren (3) in Bezug gesetzt.

Als Sensoren (3) können beispielsweise mindestens eine Komponente aus der Gruppe epikkortikale Elektroden, EEG-Skalp-Elektroden, Tiefenelektroden, Hirnelektroden, periphere Elektroden, z. B. zum Messen von Muskelaktivität oder Herzfrequenz, Akzelerometer oder ein Thermistor zur Messung der Atemfrequenz eingesetzt werden. Es können auch zwei oder mehrere gleichartige Elektrodentypen eingesetzt werden.

Erfindungsgemäß ist es hiermit möglich, durch bi- bzw. multivariate Datenanalyse z. B. durch Analyse der Phasensynchronisation oder Kohärenz eine Funktionalität zwischen der neuronalen Aktivität in einem Zielpunkt des Gehirns mit einer Aktivität an einem anderen Körperteil oder an einer anderen Stelle des Gehirns festzustellen. Mit dem Trennverstärker (1) ist es im einfachsten Fall möglich, über wenigstens eine Elektrode (2), an deren Ende eine Potentialdifferenz gemessen werden kann, ein Messsignal aus dem Gehirn zu empfangen

und erfindungsgemäß mit mindestens einem weiteren über die Sensoren (3) registrierten Messsignal in Bezug zu setzen. Für diese einfache Ausführungsform gemäß der oben angeführten Fallgestaltung a) wird kein Relais oder kein Transistor (9) benötigt.

Bei der Elektrode (2) handelt es sich um mindestens zwei Drähte, an deren Enden eine Potentialdifferenz gemessen oder angelegt werden kann. In einer weiteren Ausführungsform kann Elektrode 2 auch aus mehr als zwei einzelnen Drähten bestehen, die für die Ermittlung eines Messsignals bzw. die Stimulation im Gehirn herangezogen werden können. Beispielsweise können vier Drähte in einem Leiterkabel untergebracht sein, wobei zwischen verschiedenen Enden eine Potentialdifferenz angelegt oder gemessen werden kann. Hierdurch lässt sich die Größe des untersuchten bzw. stimulierten Zielgebietes variieren. Die Anzahl der Drähte, aus welchen sich die Elektrode zusammensetzt, ist nach oberen Werten hin lediglich durch die damit verbundene Dicke des in das Gehirn einzuführenden Kabels begrenzt, so dass möglichst wenig Hirnmaterial beschädigt werden soll. Handelsübliche Elektroden umfassen vier Drähte, es können jedoch auch fünf, sechs oder mehr Drähte, aber auch nur drei Drähte umfasst sein.

Für den Fall, dass die Elektrode (2) mehr als zwei Drähte umfasst, können mindestens zwei dieser Drähte auch als Sensor (3) fungieren, so dass in diesem Spezialfall eine Ausführungsform vorliegt, bei der die Elektrode (2) und der Sensor (3) in einem einzigen Bauteil vereint sind. Neben diesem Bauteil können zusätzlich nicht mit Elektrode (2) baulich vereinte Sensoren (3) vorhanden sein.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden nicht nur lediglich spontane Hirnsignale - also Signale ohne vorhergehende Stimulation gemäß der Fallgestaltung a) - sondern auch Signale verwertet, welche durch eine Stimulation über die Elektroden hervorgerufen worden sind, wie in der Fallgestaltung b). Hierzu werden die vom Trennverstärker (1) aufgenommenen Messsignale der Elektrode (2) sowie der Sensoren (3) an die Einheit (4) zur Signalverarbeitung und Steuerung weitergegeben.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform c) wird zwischen den Verfahrensweisen a) und b) alterniert. Die für diese Verfahrensweise vorgesehene Vorrichtung umfaßt neben der Elektrode (2), dem Trennverstärker (1), sowie den Sensoren (3) ein Steuerungsgerät (4) zur Signalverarbeitung und Steuerung, welche an den galvanisch entkoppelten Sender (5) mit der Stimulatoreinheit (8) zur Signalerzeugung in Verbindung steht. Bei dieser Ausführungsform ist dem Trennverstärker (1) wiederum ein Relais oder ein Transistor (9) vorgeschaltet. Bei dieser Ausführungsform umfaßt die Vorrichtung Mittel zum wahlweisen oder vorprogrammierten Zuschalten der Stimulatoreinheit (8).

Die Einheit zur Signalverarbeitung und Steuerung (4) umfaßt Mittel für eine univariate und bivariate Datenverarbeitung zur Kennzeichnung der Frequenzeigenschaften und der Interaktion (Z. B. Kohärenz, Phasensynchronisation und Direktionalität), wie sie beispielsweise in „Detection of n:m Phase Locking from Noisy Data: Application to Magnetoencephalography“ von P. Tass, et.al. in Physical Review Letters, 81,3291 (1998) beschrieben ist.

Weiterhin umfasst sie vorzugsweise Mittel zur Visualisierung der Signale und weiterhin vorzugsweise eine Datensicherung. Weiterhin kann die erfindungsgemäße Vorrichtung eine Referenzdatenbank enthalten, welche geeignet ist, Hirnregionen über die registrierte Reizantwort und/oder die spontan registrierten neuronalen Entladungsmuster zu identifizieren. Die Referenzdatenbank kann beispielsweise in die Steuerung (4) integriert sein. Die Signalverarbeitung und Steuerung können auch in verschiedenen Geräten 4, 4a (4a in der Fig. nicht dargestellt) erfolgen. Die verarbeiteten Daten werden an den optischen Sender für die Stimulation (5) weitergegeben, welcher über den Lichtleiter (6) den optischen Empfänger ansteuert. Durch das optische Einkoppeln von Steuersignalen in den optischen Empfänger bei den Verfahrensweisen b) und c), wird eine galvanische Entkopplung der Stimulationssteuerung von der Elektrode (2) bewirkt. Dies bedeutet, dass eine Einstreuung von Störsignalen von der Einheit zur Signalverarbeitung und Steuerung (4) in die Elektrode (2) verhindert wird. Weiterhin wird ausgehend vom optischen Sender für die Stimulation (5) über den optischen Empfänger (7) die Relaischaltung (1) angesteuert, was ebenfalls die Einstreuung von Störsignalen verhindert. Die galvanische Entkopplung muss dabei nicht zwingend durch eine optische Einkopplung der Steuersignale erfolgen, vielmehr können auch andere alternative Steuerungen verwendet werden. Diese können beispielsweise akustische Einkopplungen zum Beispiel im Ultraschallbereich sein, die die Untersuchung nicht stören. Eine störungsfreie Steuerung kann auch beispielsweise unter Zuhilfenahme geeigneter analoger oder digitaler Filter realisiert werden. Die Relaischaltung oder der Transistor stellt sicher, dass die neuronale Aktivität unmittelbar nach jedem Stimulus wieder gemessen werden kann ohne dass der Trennverstärker übersteuert. Als optischer

Empfänger (7) kommt beispielsweise eine Photozelle in Betracht. Der optische Empfänger gibt die über den optischen Sender für die Stimulation (5) eingegebenen Signale an die Stimulatoreinheit (8) und das Relais (1) weiter. Über die Stimulatoreinheit (8) werden dann gezielte Stimuli über die Elektrode (2) an die potenzielle Zielregion im Gehirn weitergegeben. Die durch die Stimulatoreinheit (8) in die Zielregion gelangten elektrischen Impulse lösen im Gehirn eine Reaktion aus, welche durch die Elektrode (2) wiederum über das Relais an den Trennverstärker (1) weitergegeben werden, der diese Hirnsignale mit physiologischen Merkmalen, welche mit den Sensoren (3) gemessen werden, vergleicht. Somit kann eine direkte Funktionalität zwischen der Relevanz der angepeilten Hirnregion und den damit verbundenen physiologischen Reaktionen hergestellt werden.

Beim Gebrauch der erfindungsgemäßen Vorrichtung werden vorzugsweise folgende Fragestellungen überprüft.

1. Liegt eine pathologische rhythmische Aktivität am Zielort vor? Falls ja, wird die funktionelle Bedeutung dieser rhythmischen Aktivität in folgender Weise untersucht:
2. Ist diese Aktivität phasensynchron oder kohärent mit der Muskelaktivität oder der Aktivität in einem anderen Hirnareal (Messung über eine weitere Tiefenelektrode oder über eine epikortikale Elektrode oder eine EEG-Skalp-Elektrode).
3. Welches ist die Direktionalität der Interaktion zwischen den beiden Messsignalen? Treibt das LFP (lokales Feldpotential) von der Tiefenelektrode die peri-

phere Muskelaktivität oder umgekehrt? Hierdurch wird entschieden, ob es sich beim Tiefenareal um einen Generator des peripheren Tremors handelt, oder ob im Zielareal ein propriozeptives Feedback, das heißt Rückmeldungen vom Funktionszustand z. B. der Muskeln und Sehnen, detektiert wird.

4. Neben der Untersuchung der „spontan“, das heißt ohne Stimulation, gewonnenen Signale wird zusätzlich noch die Reaktion der Messsignale (z. B. des Zielareals und der Muskelaktivität) auf standardisierte Testreize objektiv untersucht und klassifiziert. Hierbei wird getestet, wie einerseits die Zielregion und andererseits die Interaktion zwischen Zielregion und einer anderen Hirnregion oder zwischen Zielregion und peripherer Muskelaktivität durch ein standardisiertes Inventar an Stimuli (z. B. kurze Hochfrequenzreize (>100 Hz), periodische Pulse mit einer Pulsfrequenz im Bereich der Tremorfrequenz) moduliert werden. Zur Klassifikation bzw. funktionellen Identifikation des Zielareals werden die Ergebnisse vorzugsweise mit einer Referenz-Datenbank online verglichen.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann in der Medizin, insbesondere in der Neurologie und Psychiatrie verwendet werden.

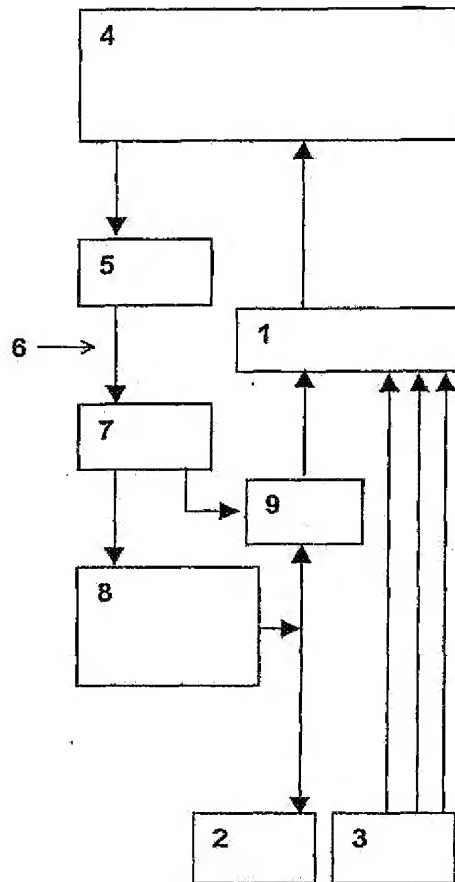
Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Lokalisation des Zielpunktes von Elektroden zur Hirnstimulation dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Trennverstärker (1) mit mindestens einer Elektrode (2) sowie mindestens einen Sensor (3) umfasst.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Sensor (3) eine EEG-Skalp-Elektrode, eine epikortikale Elektrode, eine Tiefenelektrode, eine Hirnelektrode, eine periphere Elektrode, eine Muskel-elektrode oder eine Kombination von mindestens zwei dieser Sensoren (3) ist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Trennverstärker (1) mit einer Auswerteeinheit (4) in Verbindung steht.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (4) eine univariate und bi- bzw. multivariate Datenverarbeitung umfasst.

5. Vorrichtung nach Anspruch 3 oder 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie über Mittel zur Datenvisualisierung verfügt.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie über eine Steuereinheit (4, 4a) verfügt,
welche die Erzeugung von Stimuli über die Elektroden (2) ermöglicht.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie über Mittel zur galvanisch entkoppelten Einkopplung (5) von Stimuli über die Elektroden (2) verfügt.
8. Vorrichtung nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Mittel zur galvanischen Einkopplung (5) einen optischen Sender und einen optischen Empfänger umfassen, welche Signale auf die Elektrode (2) übertragen.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 3 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie über Mittel verfügt, welche ein Übersteuern des Trennverstärkers verhindern.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9
dadurch gekennzeichnet,
dass das Mittel zum Verhindern des Übersteuerns des
Trennverstärkers (1) ein Relais oder ein Transistor
oder ein elektronischer Filter (9) ist.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Elektrode (2) und der Sensor (3) wenigstens teilweise in einem Bauteil umfasst sind.
12. Verwendung der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 in der Medizin.

Figur 1:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 03/00498

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61N1/08 A61N1/05 A61B5/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 027 456 A (ERICKSON JOHN H ET AL) 22 February 2000 (2000-02-22) the whole document	1-11
Y	US 6 139 546 A (KOENIG FRANKLIN R ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31) column 18, line 62	1-11
A	US 6 094 598 A (ELSBERRY DENNIS D ET AL) 25 July 2000 (2000-07-25) the whole document	1-11
A	US 6 038 480 A (KING GARY W ET AL) 14 March 2000 (2000-03-14) the whole document	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2003

Date of mailing of the international search report

05/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kurze, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

DE03/00498

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by surgery and therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/00498

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6027456	A	22-02-2000	AU 751687 B2	22-08-2002
			AU 5092899 A	01-02-2000
			WO 0002623 A1	20-01-2000
US 6139546	A	31-10-2000	AU 9687598 A	27-04-1999
			WO 9917672 A1	15-04-1999
			US 6293941 B1	25-09-2001
			US 6165173 A	26-12-2000
			US 6309386 B1	30-10-2001
			US 6228079 B1	08-05-2001
			US 6231569 B1	15-05-2001
US 6094598	A	25-07-2000	AU 2436397 A	12-11-1997
			WO 9739797 A1	30-10-1997
US 6038480	A	14-03-2000	FR 2796562 A1	26-01-2001
			US 6473653 B1	29-10-2002
			AU 714617 B2	06-01-2000
			AU 2424097 A	29-10-1997
			CA 2249602 A1	16-10-1997
			EP 0892654 A1	27-01-1999
			JP 2000508201 T	04-07-2000
			WO 9737720 A1	16-10-1997

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61N1/08 A61N1/05 A61B5/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61N A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
Y	US 6 027 456 A (ERICKSON JOHN H ET AL) 22. Februar 2000 (2000-02-22) das ganze Dokument	1-11
Y	US 6 139 546 A (KOENIG FRANKLIN R ET AL) 31. Oktober 2000 (2000-10-31) Spalte 18, Zeile 62	1-11
A	US 6 094 598 A (ELSBERRY DENNIS D ET AL) 25. Juli 2000 (2000-07-25) das ganze Dokument	1-11
A	US 6 038 480 A (KING GARY W ET AL) 14. März 2000 (2000-03-14) das ganze Dokument	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Mai 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Kurze, V

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 03/00498

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 12
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur chirurgischen und therapeutischen
Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/00498

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6027456 A	22-02-2000	AU 751687 B2	22-08-2002
		AU 5092899 A	01-02-2000
		WO 0002623 A1	20-01-2000
US 6139546 A	31-10-2000	AU 9687598 A	27-04-1999
		WO 9917672 A1	15-04-1999
		US 6293941 B1	25-09-2001
		US 6165173 A	26-12-2000
		US 6309386 B1	30-10-2001
		US 6228079 B1	08-05-2001
		US 6231569 B1	15-05-2001
US 6094598 A	25-07-2000	AU 2436397 A	12-11-1997
		WO 9739797 A1	30-10-1997
US 6038480 A	14-03-2000	FR 2796562 A1	26-01-2001
		US 6473653 B1	29-10-2002
		AU 714617 B2	06-01-2000
		AU 2424097 A	29-10-1997
		CA 2249602 A1	16-10-1997
		EP 0892654 A1	27-01-1999
		JP 2000508201 T	04-07-2000
		WO 9737720 A1	16-10-1997